

胆道感染症における AM-715 の基礎的・臨床的検討

平 山 隆・菊地 金男

国立仙台病院外科

新しい nalidixic acid 系抗菌剤 AM-715 に対し基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力については胆道感染症患者胆汁から分離した 5 菌種について AM-715, nalidixic acid (NA), pипemidic acid (PPA) の MIC を測定し、比較検討した。AM-715 は *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella* では、ほぼ 90% が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、*P. aeruginosa* では約 70% が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、*Enterococcus* では約 85% が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。AM-715 の抗菌力は NA および PPA のそれと比較し強かった。

健康成人男子 2 名の Volunteers に本剤 200 mg を早朝空腹時に経口的に投与し、経時的に血中濃度を測定した。最高血中濃度は投与後 3 時間で平均 1.18 $\mu\text{g/ml}$ であった。

悪性疾患 2 例、良性疾患 2 例の計 4 例に本剤 200 mg を健康人同様に投与し、経時的に胆汁中濃度を測定した。最高胆汁中濃度は投与後 3.5~5 時間で平均 8.0 $\mu\text{g/ml}$ で、7 時間後でも平均 4.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床的には胆道感染症 16 例に、1 日量 600 mg を 3 回に分割し、3~10 日間投与した。その結果 81% の有効率であった。

副作用として 1 例に発疹を認めた。

はじめに

AM-715 は nalidixic acid 類縁化合物に属する経口合成抗菌剤であって、Fig. 1 に示す構造を有し、6 位にフッ素、7 位にピペラジン環を有することが特徴とされている。

特に 6 位のフッ素の導入によって他の類縁化合物に比し、より強い抗菌活性と広範囲スペクトラムをもち、特に緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対しては gentamicin, ampicillin, および carbenicillin より強い抗菌力を示すことが報告されている¹⁾。

今回、われわれは、グラム陰性桿菌が起炎菌になることが多い胆道感染症に対し、AM-715 を経口投与し、その臨床効果、副作用を検討し、併せて AM-715 の胆汁中への移行性および試験管内抗菌力について検討を行っ

たので報告する。

I. AM-715 の試験管内抗菌力 (Table 1, Fig. 2)

昭和 54 年 6 月から昭和 55 年 5 月までの間に当科入院中の胆道感染症患者の胆汁より分離された *Enterococcus* 13 株, *Enterobacter* 16 株, *E. coli* 30 株, *Klebsiella* 21 株, *P. aeruginosa* 15 株計 95 株について AM-715 の抗菌力を測定し、NA, PPA と比較した。

測定法は日本化学療法学会の MIC 小委員会の方法に

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (1)

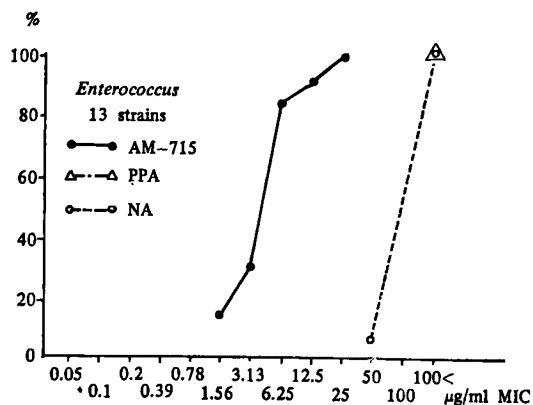
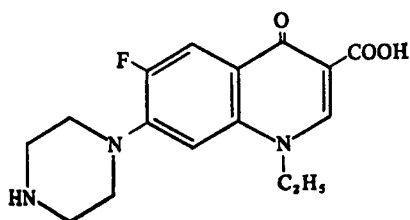


Fig. 1 Chemical structure of AM-715



従い、寒天平板希釈法を用いて 0.05~100 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度系列の薬剤を含んだ Heart Infusion Agar (栄研) を作り、これに Tryptosoya Broth (日水) で 37°C, 20時間培養菌液を画線塗抹し、20時間後に MIC を判定した。

Enterococcus 13株における感受性分布をみると、NA, PPA はほとんど抗菌力を認めなかったが、AM-715 は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められ、両剤より優れた抗菌力を示した。

Enterobacter 16株における感受性分布は本剤では 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.05 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、NA, PPA に比べて 4~5 濃度段階良好な抗菌力を示した。

E. coli 30株における感受性分布は本剤は 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.05 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、NA, PPA に比し 5~7 濃度段階良好な抗菌力を示した。

P. aeruginosa 15株における感受性分布をみると本剤は 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認めた。NA は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に、PPA は 25 $\mu\text{g/ml}$ に peak が

あり、AM-715 は明らかに優れた抗菌力を示した。

Klebsiella 21株における感受性分布は 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.1 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、NA, PPA に比べ 5~6 濃度段階良好な抗菌力を示した。

II. AM-715 の吸収および排泄

健康な成人男子 2 名における AM-715 の血清中濃度、および、総胆管ドレナージを施行している 2 名の患者での AM-715 胆汁中濃度を平板カップ法を用いて測定した。検定菌としては *E. coli* NIHJ JC-2 を用い、AM-715 は 1 回 200 mg を早朝空腹時に経口投与し、経時的に採血を行った。

1) AM-715 200 mg 投与後の血清中濃度 (Fig. 3) AM-715 200 mg 投与後の 2 名の血清中濃度は 1 時間値 0.92 と 0.80 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間値は 1.32 と 1.04 $\mu\text{g/ml}$ と 3 時間値で最高値となり、以後低下し 5 時間値ではそれぞれ 0.60 と 0.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) AM-715 200 mg 投与後の胆汁中濃度 (Table 2,

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (2)

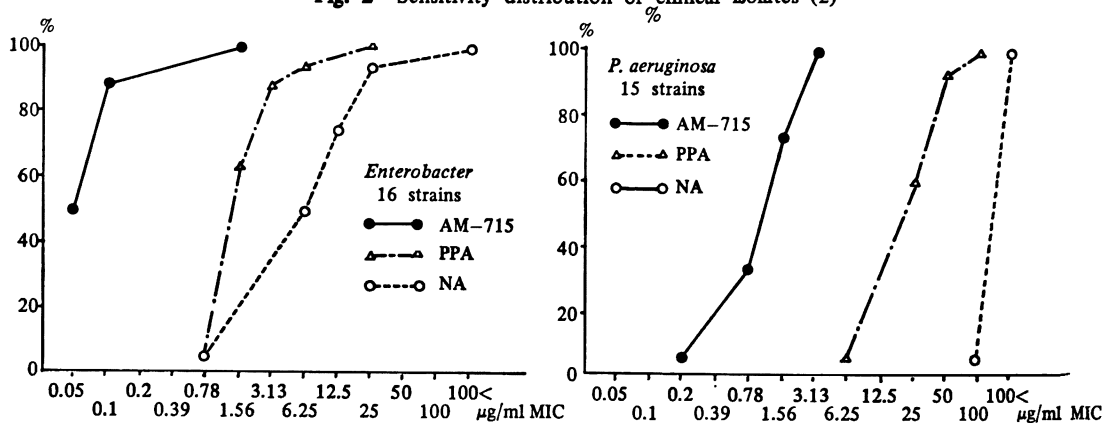


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (3)

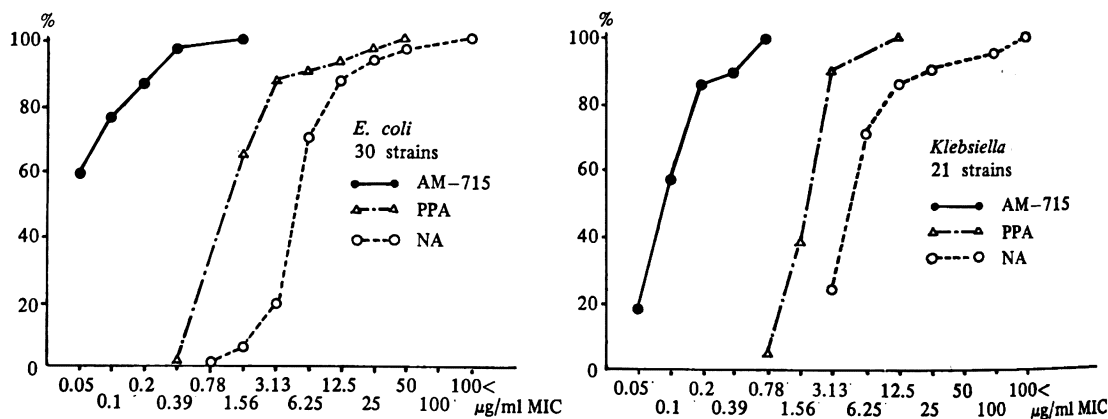


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pathogenes	Drugs	M I C (µg/ml)													
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Enterococcus</i> (13 strains)	NA												1		12
	PPA AM-715														13
<i>Enterobacter</i> (16 strains)	NA						1			7	4	3			1
	PPA AM-715		8	6			1	9	4	1		1			
<i>E. coli</i> (30 strains)	NA						1	1	4	15	5	2	1		1
	PPA AM-715		18	5	3	1		20	5	1	1	1	1		
<i>Klebsiella</i> (21 strains)	NA														
	PPA AM-715						1	7	5	10	3	1		1	1
<i>P. aeruginosa</i> (15 strains)	NA														
	PPA AM-715				1		4	6	4	1		8	5	1	14

Table 2 Concentration of AM-715 in serum and bile

Case No.	Diagnosis	Age	Sex	GOT	GPT	A1-P	B.W. (kg)	Serum (μg/ml)		Bile (μg/ml)				
								1 h	3 h	0~1.5	1.5~2.5	2.5~3.5	3.5~5	5~7 h
1	Cholangitis	65	♀	174	150	150	44	0.3	1.0	0.6	6.3	14.8	15.3	7.4
2	Cholangitis (Ca. of hepatic duct)	52	♂	70	18	800	49	2.7	2.5	0.2	8.0	14.9	10.2	5.5
3	Cholangitis	81	♂	24	10	39	47	0.05	0.58	N.D	N.D	0.66	3.68	2.06
4	Cholangitis (Ca. of choledochus)	62	♀	107	94	550	53	0.39	0.63	N.D	0.48	0.16	2.69	2.14

Fig. 3 Serum levels of AM-715 in 2 healthy human subjects 200 mg (p.o. before meal)

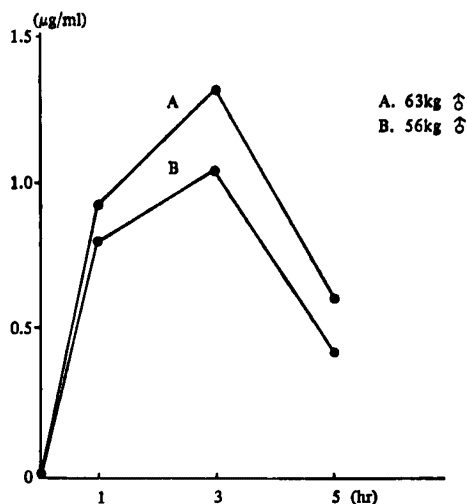


Fig. 4

AM-715 200 mg を投与した悪性疾患の2例については経皮経肝的胆管ドレナージ (PTCD) より、良性疾患2例については T-tube より経時的に得られた胆汁中の濃度を測定した。

1.5時間値は 0~0.6 µg/ml (平均 0.2 µg/ml), 2.5時間値は 0~8.0 µg/ml (平均 3.7 µg/ml), 3.5時間値は 0.16~14.9 µg/ml (平均 7.99 µg/ml), 5時間値は 2.69~15.3 µg/ml (平均 8.0 µg/ml), 7時間値は 2.06~7.4 µg/ml (平均 4.3 µg/ml) を示し 3.5~5時間に peak が認められた。疾患の良性悪性による差は特に認めなかった。

悪性疾患の PTCD 施行の2例については、本剤投与前後の肝機能について測定を行っているが、胆汁排泄良好例 (65歳♀) は本剤使用前が GOT 218, GPT 281, Al-P 240 であったが1週間後では GOT 54, GPT 83, Al-P 255 であった。一方胆汁排泄不良性 (81歳♂) では本剤使用前が GOT 18, GPT 9, Al-P 39 であったが1週間後には GOT 40, GPT 11, Al-P 43 となっていた。

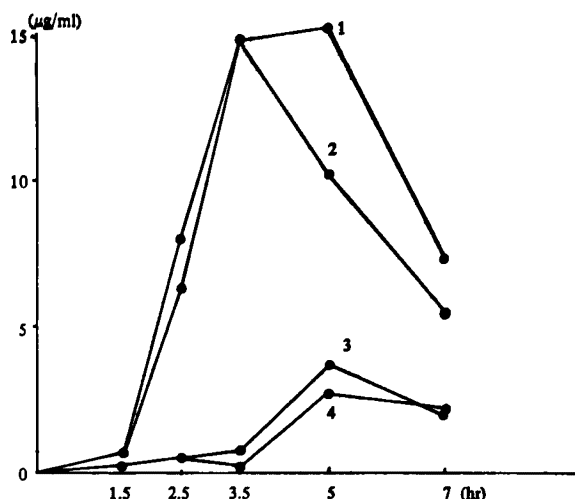
III. 臨床成績

臨床投与例は Table 3 に示したとおりである。すなわち胆道感染症17例に対して AM-715 1回 200 mg を1日3回毎食後に投与し、その臨床効果を検討した。

効果判定の基準は投与後3日以内に症状の著しい改善をみたものを著効、投与後症状の改善まで4日以上要したものを有効、症状が不変もしくは増悪したものを無効とした。

発疹のため1日で投与を中止した症例を除き16例の総合効果は、著効8例 (50%), 有効5例 (31%), 無効3例

Fig. 4 Bile excretion of AM-715 200 mg (p.o. before meal)



(19%) であり、有効率は 81% であった。無効の3例の原疾患は各々総胆管癌、肝癌、肺癌でいずれもかなり進行した症例であった。

胆汁から起炎菌を分離できた14例について細菌学的な検討を加え、臨床効果との関連をみると、有効例は *Klebsiella* に対しては6例中5例、*E. coli* は4例中4例、*Citrobacter* は5例中3例であった (Table 4)。

これらの菌種について測定された MIC を他剤と比較してみると *Citrobacter*, *Klebsiella* の SBPC, CEC 耐性株に対して AM-715 が優れた抗菌力を有していた。

IV. 副作用

AM-715 投与例17例中、発疹が1例にみられたほか、1,800 mg~6,000 mg の総投与量では各種消化器症状、神経症状などは1例もみられなかった。臨床検査値の異常は GOT, GPT の上昇が5例にみられたが、1例は肝炎によるものであり、他の4例も原疾患に起因するものであった (Table 3)。

V. 考案

従来から、胆道感染症の起炎菌として、*E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌が主体をなすといわれている²⁾。当科における胆汁中細菌培養の結果をみても、これらグラム陰性桿菌が上位を占めている³⁾。従って抗生剤による治療としては、これらグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し、かつ胆汁中に良好に移行するものでなければならない。

AM-715 の *in vitro* での抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌には極めて強い抗菌活性を認めた

Table 3 Clinical effect of AM-715

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage of AM-715 mgXtimesXdays	Isolated organisms	Bacterial effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	65	♀	Cholangitis	None	200 X 3 X 5	<i>Klebsiella</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
2	45	♀	Cholangitis	Ca. of common bile duct	200 X 3 X 5	<i>Citrobacter</i>	Unchanged	Poor	(-)	
3	64	♂	Cholangitis	None	200 X 3 X 3	<i>Citrobacter</i> <i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
4	60	♂	Cholangitis	None	200 X 3 X 7	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	Eliminated	Good	(-)	GOT↑ GPT↑
5	53	♀	Cholecystitis	None	200 X 3 X 5	Unknown	Undetermined	Good	(-)	
6	66	♂	Cholangitis	Ca. of pancreas	200 X 3 X 5	<i>Klebsiella</i>	Eliminated	Good	(-)	
7	62	♀	Cholangitis	Ca. of choledochus	200 X 3 X 8	<i>Klebsiella</i>	Eliminated	Excellent	(-)	GOT↑ GPT↑
8	54	♂	Cholangitis	Recurrence of gastric ca.	200 X 3 X 10	<i>E. coli</i>	Replaced → <i>Enterobacter</i> → <i>P. maltophilia</i>	Good	(-)	GOT↑ GPT↑
9	52	♂	Cholangitis	Ca. of hepatic ca.	200 X 3 X 7	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	Replaced → <i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)	GOT↑ GPT↑
10	68	♂	Cholangitis	Ca. of choledochus	200 X 3 X 10	<i>Citrobacter</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
11	81	♂	Cholangitis	None	200 X 3 X 5	<i>Klebsiella</i> <i>P. putida</i> <i>Enterobacter</i>	Decreased	Excellent	(-)	
12	71	♀	Cholangitis	None	200 X 3 X 7	<i>Klebsiella</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
13	63	♂	Cholangitis	Ca. of pancreas	200 X 3 X 5	<i>Serratia</i>	Unchanged	Poor	(-)	GOT↑ GPT↑
14	38	♂	Cholangitis	Ca. of choledochus	200 X 3 X 1	Unknown	Undetermined	Undetermined	rash	
15	56	♂	Cholecystitis	None	200 X 3 X 5	Unknown	Undetermined	Excellent	(-)	
16	46	♀	Liverabscess	None	200 X 3 X 5	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>P. morganii</i>	Decreased	Excellent	(-)	
17	69	♀	Cholangitis	Ca. of pancreas	200 X 3 X 5	<i>Enterobacter</i>	Decreased	Good	(-)	

Table 4 MIC of AM-715, NA, PPA and other antibiotics against clinically isolated organisms

Case No.	Diagnosis	Isolated organisms	M I C (μg/ml)						Clinical effect
			AM-715	NA	PPA	GM	SBPC	CEC	
1	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	0.10	3.13	3.13	0.78	100	6.25	Excellent
2	Cholangitis	<i>Citrobacter</i>	0.39	6.25	1.56	50	>100	25	Poor
3	Cholangitis	<i>Citrobacter</i>	0.20	6.25	3.13	0.78	>100	>100	Excellent
		<i>E. coli</i>	0.39	25	12.5	1.56	6.25	6.25	
4	Cholangitis	<i>S. aureus</i>	3.13	50	50	0.39	3.13	0.78	Good
		<i>E. coli</i>	0.39	3.13	1.56	3.13	6.25	3.13	
		<i>Citrobacter</i>	0.39	3.13	1.56	1.56	6.25	6.25	
6	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	0.05	6.25	3.13	1.56	>100	25	Good
7	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	0.1	12.5	3.13	0.78	>100	12.5	Excellent
8	Cholangitis	<i>E. coli</i>	0.1	6.25	1.56	3.13	12.5	25	Good
9	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	0.1	3.13	1.56	100	>100	12.5	Poor
		<i>Citrobacter</i>	0.1	3.13	1.56	100	>100	25	
10	Cholangitis	<i>Citrobacter</i>	0.05	6.25	3.13	1.56	6.25	>100	Excellent
11	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	0.05	6.25	1.56	1.56	>100	25	Excellent
		<i>P. putida</i>	3.13	>100	50	25	>100	>100	
		<i>Enterobacter</i>	0.05	6.25	1.56	0.78	25	>100	
12	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	0.20	6.25	3.13	0.39	>100	25	Excellent
13	Cholangitis	<i>Serratia</i>	3.13	50	25	1.56	25	>100	Poor
16	Liverabscess	<i>E. coli</i>	0.10	6.25	1.56	3.13	12.5	12.5	Excellent
		<i>Enterococcus</i>	25	>100	>100	12.5	50	50	
		<i>P. morgani</i>	0.10	3.13	0.78	0.78	25	>100	
17	Cholangitis	<i>Enterobacter</i>	1.56	25	3.13	3.13	100	>100	Good

Inoculum size: 10^8 cells/ml

が、*Enterococcus* に対してはグラム陰性桿菌に対するほど高い抗菌力は示さなかった。臨床投与症例においても *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* の検出された症例に高い有効率を示した。

胆汁中移行は症例によって、かなり移行度の優劣がみられたが、これは AM-715 が経口剤であるため胃液などの消化液の影響、消化管の吸収異常などの他に、胆汁の流出状況にも左右されるためと考えられる^{4),5)}。

胆道感染症16例中有効率81%の高率を示し、無効例は3例とも悪性腫瘍による胆道完全閉塞例で、PTCD施行中に胆道炎を惹起したものであり、検出菌に対しAM-715は強い抗菌力を示しているが、前述のような経口剤の共通的な問題点の他に、肝機能障害による薬剤の胆汁への移行の低下、胆汁の流出状況、更に癌による免疫能の減弱が相俟って効果を挙げ得なかったとも推定される。

副作用は直接AM-715に起因すると思われるものは発疹の1例に過ぎず、この発疹の1例は600mg投与1

日目中止したが、中止後は症状は消失した。以上のことからAM-715はグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示し、かつ胆汁への移行が良好であることから、これらの菌種が主因をなす胆道感染症に対する有効性は期待できるものであると思われた。

文 献

- 1) 第28回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムIII。AM-715、東京、1980
- 2) 清水喜八郎、島田 馨：胆道感染症の化学療法。内科 20: 255~260, 1967
- 3) 菊地金男、小島誠一、芳賀 隆、平山 隆：術後感染予防としての化学療法の再検討。医療 30: 929~930, 1976
- 4) 平山 隆、菊地金男：胆道感染症に対するアパルシリンの臨床的検討。Jap. J. Antibiot. 32: 359~363, 1976
- 5) 高田忠敬他：閉塞性黄疸における抗生剤の胆汁内移行に関する検討。日本消化器病学会雑誌 73: 941~949, 1976

Table 5 Hematological and laboratory findings

Case No.	Age	Sex	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Pt (×10 ⁴ /mm ³)		GOT		GPT		A-P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	65	F	423	378	6900	4500	14.2	12.5	30.9	36.9	174	54	150	83	150	255	15	8	0.6	0.6
2	45	F	308	356	12600	8300	10.4	12.5	14.1	25.6	167	21	465	18	269	123	8	6	0.4	0.7
3	64	M	382	376	6600	7400	13.5	13.2	19.5	24.5	39	40	31	69	102	145	16	14	1.0	0.7
4	60	M	425	413	21000	9000	14.0	13.6	21.9	52.5	79	430	89	610	69	395	22	33	1.0	1.1
5	53	F	489	426	3300	5500	14.1	12.3	17.7	21.2	20	73	18	72	81	77	13	12	0.8	0.5
6	66	M	390	402	12200	9800	12.8	13.8	N.T.	N.T.	32	34	30	31	120	171	11	11	0.7	0.7
7	62	F	347	317	11800	8500	11.8	10.1	26.3	19.6	107	69	96	53	550	420	12	12	1.8	1.9
8	54	M	317	287	15000	13100	10.2	9.7	33.3	25.5	34	70	35	70	380	575	22	22	1.1	1.0
9	52	M	383	293	17900	15100	13.6	10.7	29.2	22.6	70	128	18	28	800	590	9	5	0.5	0.4
10	68	M	325	304	17000	8200	11.2	10.7	34.8	36.0	106	67	73	56	605	249	17	14	1.2	1.0
11	81	M	316	310	11000	5600	10.4	10.7	21.0	20.0	24	40	10	11	39	43	17	17	0.9	0.8
12	71	F	524	415	26500	7500	15.4	12.4	10.1	35.7	166	84	135	141	176	182	39	22	1.1	0.9
13	63	M	337	276	3200	2300	11.4	8.9	11.9	4.7	83	330	78	270	211	171	12	8	0.8	0.6
14	38	M	480	N.T.	6200	N.T.	13.3	N.T.	21.8	N.T.	680	N.T.	470	N.T.	500	N.T.	10	N.T.	0.9	N.T.
15	56	M	482	432	19500	5300	14.8	13.5	N.T.	N.T.	590	94	525	355	290	190	16	21	1.1	0.9
16	46	F	275	363	25000	9600	9.3	11.4	N.T.	N.T.	180	52	141	28	1160	625	17	15	1.0	0.5
17	69	F	339	347	5400	6200	11.3	10.9	11.5	21.4	36	64	27	53	161	196	13	8	0.6	0.6

B: Before A: After N.T.: Not tested

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON AM-715

TAKASHI HIRAYAMA and KANEO KIKUCHI

Department of Surgery, Sendai National Hospital

The antibacterial activity of AM-715 *in vitro* was examined by MIC method, compared with nalidixic acid (NA) and pipemidic acid (PPA), employing both gram negative and positive bacteria such as *Enterobacter* (16 strains), *E. coli* (30 strains), *Klebsiella* (21 strains), *P. aeruginosa* (15 strains) and *Enterococcus* (13 strains) which were isolated from patients with biliary tract infection. MIC of AM-715 was less than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in 90% of *Enterobacter*, *E. coli* and *Klebsiella* strains, less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in 70% of *P. aeruginosa* strains and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ in 85% of *Enterobacter* strains. In the antibacterial activity *in vitro*, AM-715 had an advantage over NA and PPA.

When AM-715 was orally given to 2 healthy male adults in a single dose of 200 mg at a time of fasting in early morning, AM-715 level in serum was maximum at 1.18 $\mu\text{g/ml}$ 3 hrs after administration and then gradually decreased. However, when the drug was given in the same way to 4 patients of which 2 were malignant tumor cases and the remaining 2 were non-tumor cases, AM-715 level in bile was maximum at 8.0 $\mu\text{g/ml}$ during 3.5 and 5.0 hrs after administration.

Sixteen patients with biliary tract infection were treated with AM-715 of 600 mg/day for 3~10 days. The effect was excellent in 8 cases, good in 5 cases and poor in 3 cases of the above 16. The clinical efficacy rate was 81%.

The side effect was not notable in these patients except for one case which exanthema appeared in whole body.